

CYCLIC AMINE DERIVATIVE

Publication number: JP1079151

Publication date: 1989-03-24

Inventor: SUGIMOTO HACHIRO; TSUCHIYA YUTAKA; HIGURE KUNIZO; KARIBE NORIO; IIMURA YOICHI; SASAKI ATSUSHI; YAMANISHI YOSHIHARU; OGURA HIROO; ARAKI SHIN; OZASA TAKASHI; KUBOTA ATSUHIKO; OZASA MICHIKO; YAMATSU KIYOMI

Applicant: EISAI CO LTD

Classification:

- international: A61K31/40; A61K31/4427; A61K31/443; A61K31/445; A61K31/4465; A61K31/451; A61K31/495; A61K31/50; A61K31/505; A61K31/55; A61P25/28; A61P43/00; C07D207/09; C07D211/18; C07D211/32; C07D211/94; C07D295/10; C07D401/06; C07D401/12; C07D405/06; C07D405/12; A61K31/40; A61K31/4427; A61K31/445; A61K31/4465; A61K31/451; A61K31/495; A61K31/50; A61K31/505; A61K31/55; A61P25/00; A61P43/00; C07D207/00; C07D211/00; C07D295/00; C07D401/00; C07D405/00; (IPC1-7): A61K31/40; A61K31/445; A61K31/495; A61K31/50; A61K31/505; A61K31/55; C07D207/09; C07D211/18; C07D211/32; C07D211/94; C07D295/10; C07D401/06; C07D401/12; C07D405/06; C07D405/12

- european:

Application number: JP19880153852 19880622

Priority number(s): JP19880153852 19880622; JP19870155058 19870622

Report a data error here

Abstract of JP1079151

NEW MATERIAL: The compound of formula I [J is phenylpyridyl, pyrazyl, indanyl, indanonyl, univalent group derived from cyclic amide or alkyl; B is group of formula II-IV (n is 0-10; R<2> is H or methyl; R<3> is H, alkyl, acylphenyl, etc.; R<4> is H, alkyl or phenyl), etc.; T is N or C; Q is T or N O; K is H, phenyl, arylalkyl, alkyl, pyridylmethyl, etc.; q is 1-3] and its salt. EXAMPLE: 1-Benzyl-4-((5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl) methylpiperidine. USE: It has strong and highly selective anti-acetylcholine esterase activity and is useful as a preventive and remedy for senile dementia. PREPARATION: A compound of formula I wherein B is group of formula IV can be produced e.g., by reacting an acid halide of formula V (Hal is halogen) with a cyclic amine derivative of formula VI in the presence of a salt-removing agent.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2578475号

(45) 発行日 平成9年(1997)2月5日

(24) 登録日 平成8年(1996)11月7日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 211/32			C 0 7 D 211/32	
A 6 1 K 31/445	AAM		A 6 1 K 31/445	AAM
	AED			AED

請求項の数6(全 8 頁)

(21) 出願番号	特願昭63-153852	(73) 特許権者	999999999 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
(22) 出願日	昭和63年(1988)6月22日	(72) 発明者	杉本 八郎 茨城県牛久市柏田町3073-13
(65) 公開番号	特開平1-79151)	(72) 発明者	土屋 裕 茨城県牛久市栄町2-35-16
(43) 公開日	平成1年(1989)3月24日	(72) 発明者	日暮 邦造 茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ紫山寮
(31) 優先権主張番号	特願昭62-155058	(72) 発明者	荻部 則夫 茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ紫山寮
(32) 優先日	昭62(1987)6月22日	(74) 代理人	弁理士 古谷 馨
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	審査官	瀬下 浩一

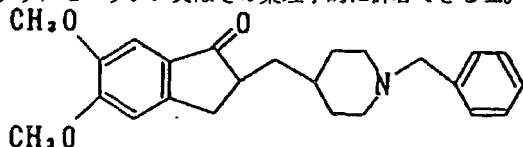
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 環状アミン誘導体

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】下記化学式で表される1-ベンジル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン又はその薬理学的に許容できる塩。



【請求項2】請求項1記載の1-ベンジル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするアセチルコリンエステラーゼ阻害剤。

【請求項3】請求項1記載の1-ベンジル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチル

2

ピペリジン又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする各種老人性痴呆症治療・予防剤。

【請求項4】各種老人性痴呆症がアルツハイマー型老年痴呆である請求項3記載の治療・予防剤。

【請求項5】1-ベンジル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル〕メチルピペリジンを還元し、必要により造塩反応を行うことを特徴とする請求項1記載の1-ベンジル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン又はその薬理学的に許容できる塩の製造法。

【請求項6】1-ベンジル-4-ビペリジンカルバルデヒドと5,6-ジメトキシ-1-インダノンを反応させて1-ベンジル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル〕メチルピペリジンとし、次いで還元し、必要により造塩反応を行うことを特徴とする

請求項 1 記載の 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン又はその薬理学的に許容できる塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は、医薬として優れた作用を有する新規環状アミン誘導体に関する。

【発明に至る背景及び従来技術】

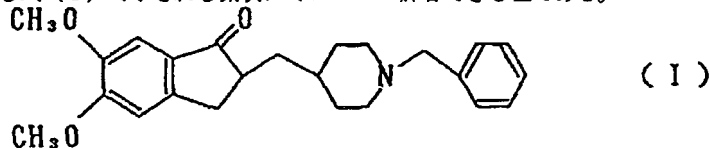
老年人口が急激に増大する中で、アルツハイマー型老年痴呆などの老年痴呆の治療法を確立することが渴望されている。

しかしながら、現在のところ、老年痴呆を薬物で治療する試みは種々なされているが、これらの疾患に根本的に有効とされる薬剤は今のところ存在しない。

これらの疾患の治療薬の開発は種々の方法から研究されているが、有力な方向としてアルツハイマー型老年痴呆は、脳のコリン作動性機能低下を伴うことから、アセチルコリン前駆物質、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の方向から開発することが提案され、実際にも試みられている。代表的なものとして、抗コリンエステラーゼ阻害剤として、フィソスチグミン、テトラヒドロミノアクリジンなどがあるが、これらの薬剤は効果が十分でない、好ましくない副作用があるなどの欠点を有しており、決定的な治療薬はないのが現状である。

そこで本発明者らは、作用持続時間が長く、安全性が高い薬剤を開発すべく、長年にわたって種々の化合物について鋭意研究を重ねてきた。

その結果、後で述べる式 (I) で示される環状アミン*



本発明において、薬理学的に許容できる塩とは、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、磷酸塩などの無機酸塩、蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。

また、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有

*誘導体が、所期の目的を達することが可能であることを見出した。

具体的には下記の構造式 (I) で表される本発明化合物は、強力かつ選択性の高い抗アセチルコリンエステラーゼ活性を有し、脳内のアセチルコリンを増量すること、記憶障害モデルで有効であること、及び従来この分野で汎用されているフィソスチグミンと比較し、作用持続時間が長く、安全性が高いという大きな特徴を有しており、本発明の価値は極めて高い。

本発明化合物は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用に基づいて見出されたもので、従って中枢性コリン機能、即ち神経伝達物質としてのアセチルコリンの生体内の欠乏が原因とされる種々の疾患の治療・予防に有効である。

代表的なものとしては、アルツハイマー型老年痴呆に代表される各種痴呆があるが、そのほかハンチントン舞踏病、ピック病、晩発性運動異常症などを挙げることができる。

従って、本発明の目的は、医薬としてとりわけ中枢神経系の疾患の治療・予防に有効な新規環状アミン誘導体を提供すること、この新規環状アミン誘導体の製造方法を提供すること、及びそれを有効成分とする医薬を提供することである。

【発明の構成及び効果】

本発明の目的化合物は、次の式 (I) で表される 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン及びその薬理学的に許容できる塩である。

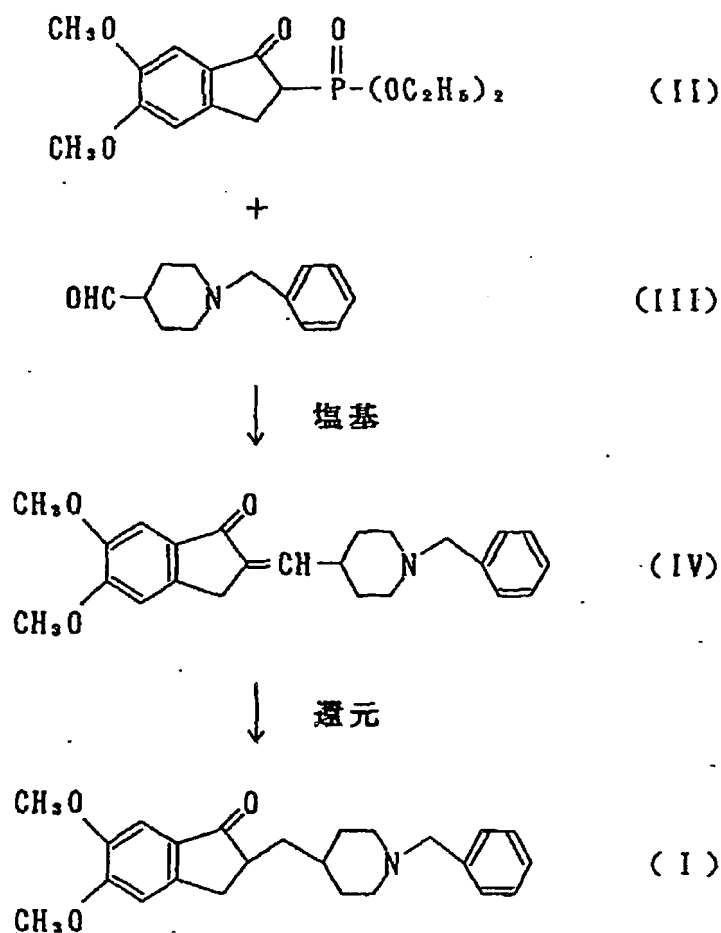
機アミン塩、アンモニウム塩などを形成する場合もある。

なお、本発明化合物は、不斉炭素を有し、光学異性体が存在しうるが、これらは本発明の範囲に属することはいうまでもない。

即ち、本発明化合物は幾何異性体、光学異性体、ジアステレオマーなどが存在しうるが、何れも本発明の範囲に含まれる。

本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法について述べれば以下の通りである。

5
製造方法 1



即ち、式 (II) で表されるホスホナートに式 (III) で表される 1-ベンジル-4-ピペリジンカルバルデヒドを反応せしめて (witting反応)、式 (IV) で表される 1-ベンジル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル〕メチルピペリジンを得、次いでこれを接触還元して目的物質の化合物 (I) を得ることができる。目的化合物を塩にする場合は、常法により必要により造塩反応を行うことにより、容易に所望の薬理学的に許容できる塩を得ることができる。

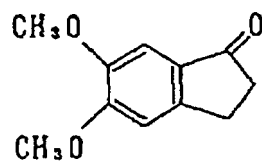
Witting反応を行う際の触媒としては、例えばナトリウムメチラーヰ (MeONa)、ナトリウムエチラート (EtONa)、t-BuOK、NaHなどを挙げるができる。この

際溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、エーテル、ニトロメタン、ジメチルスルホキシド (DMSO) などを挙げるができる。また、反応温度は室温から100℃程度が好ましい結果を与える。

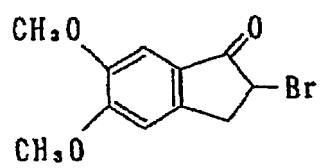
接触還元を行う際は、例えばパラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭素などを触媒として用いることができる。好ましい結果を与える。

また、出発物質のホスホナート (II) は以下の方法により、式 (V) で表される5,6-ジメトキシ-1-インダノンから製造することができる。

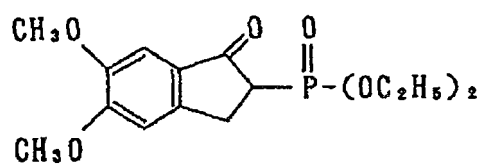
7 (4)



(V)



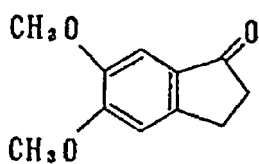
(VI)



(II)

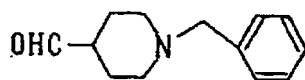
9
製造方法 2

10



(V)

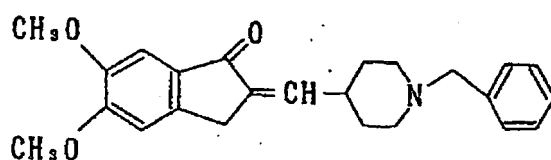
+



(III)



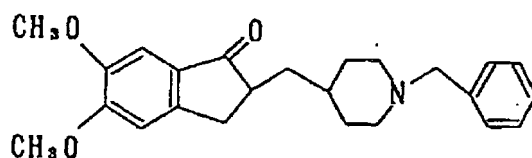
塩基



(IV)



還元



(I)

即ち、式 (V) で表される 5,6-ジメトキシインダノンと式 (III) で表される 1-ベンジル-4-ピペリジンカルバルデヒドとを、常法によりアルドール縮合を行い、式 (IV) で表される 1-ベンジル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル〕メチルピペリジンを得る。

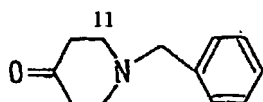
本反応は、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中で 40 ジイソプロピルアミンと n-ブチルヘキサン溶液によりリチウムジイソプロピルアミドを生成させ、好ましくは約 -80℃ の温度でこれに上記の式 (V) で表される 5,6-ジメトキシインダノンを加える。次いで式 (III) で表されるアルデヒド体を加えて常法により反応せしめ、室温まで昇温させることによって脱水させ、エノン体で

ある式 (IV) で表される化合物を得る。

本反応の別方法として、両者 (V) と (III) をテトラヒドロフランなどの溶媒に溶解し、約 0℃ にて、例えばナトリウムメチラートなどの塩基を加えて、室温にて反応させることによる方法によっても製造することができる。

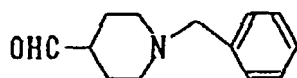
上記の製造方法によって得られたエノン体 (IV) を前記に示したと同様の方法により還元することにより、式 (I) で表される本発明の目的化合物を得ることができる。

また、式 (III) で表される 1-ベンジル-4-ピペリジンカルバルデヒドは例えば以下の方法により製造することができる。



(VII)

還元

DIBAL
(ジイソブチルアルミニウムハライド)

(III)

即ち上記の如く、式 (VII) で示される化合物を出発物質とし、これをジイソブチルアルミニウムハライドを用いて還元することにより、アルデヒド体 (III) を得ることができる。

以上のようにして得られる式 (I) の化合物及びその酸付加塩は各種老人性痴呆症、特にアルツハイマー型老年痴呆の治療に有用である。

式 (I) で示される化合物及びその酸付加塩の有用性を示すために、薬理試験結果を以下に説明する。

実験例 1

In vitro アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

アセチルコリンエステラーゼ源として、マウス脳ホモジネートを用いて、Ellman らの方法¹⁾ に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、基質としてアセチルチオコリン、被検体及び DTNB を添加し、インキュベーション後、産生したチオコリンが DTNB と反応し、生じる黄色産物を 412nm における吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。

検体のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は 50% 阻害濃度 (IC₅₀) で表した。

結果を表 1 に示す。

1) Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V. and Featherstone, R. M. (1961) *Biochem. Pharmacol.*, **7**, 88~95

表 1

	AChE 阻害活性 IC ₅₀ (μM)
実施例 1 の化合物	0.0053

実験例 2

Ex vivo アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

ラットに被検体を経口投与し、その 1 時間後に大脳半球を採取し、ホモジナイズ後、アセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。なお、生理食塩水投与群を対照とした。

結果を表 2 に示す。

表 2

	用量 (mg/kg)	AChE 阻害作用 (%)
Saline		0
実施例 1 の化合物	1	5**
	3	17**
	10	36**
	30	47**

実験例 3

スコポラミンの受動回避学習障害に対する作用^{*1}

Wistar 系雄性ラットを用い、装置としては step through 型の明暗箱を使用した。試行の 1 時間前に検体を経口投与し、30 分前にスコポラミン 0.5mg/kg (ip) を処置した。訓練試行では明室に動物を入れ、暗室に入った直後にギロチンドアを閉め電気ショックを床のグリッドから与えた。6 時間後に保持試行として再び動物を明室に入れ、暗室に入るまでの時間を測定し評価した。

効果は生食投与群とスコポラミン投与群の反応時間の差を 100% とし検体により何% 拮抗したか (Reverse%) で表した。

*1 Z. Bokolanecky & Jarvik: *Int. J. Neuropharmacol.* **6**, 217~222 (1967)

結果を表 3 に示す。

表 3

	用量 (mg/kg)	Reverse%
実施例 1 の化合物	0.125	55
	0.25	36

上記の薬理実験例から、本発明化合物は強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有していることが明らかとされた。

本発明の化合物は、従来のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは構造を著しく異にすること、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有することのほか、主作用一福作用巾が大きいこと、作用持続が長いこと、水

溶性が高く、且つ極めて安定な化合物であり、製剤上有利であること、及び生体利用率が優れ、first pass effectを受けにくく、且つ脳内移行性もよいなどの特徴を有している。

従って、本発明の目的は、種々の痴呆症、脳血管障害後遺症に有効な新規な化合物、及びその化合物製造方法、及びその化合物を有効成分とする新規な医薬を提供するにある。

なお、本発明化合物について、ラットにおける毒性試験を行ったところ、いずれも約100mg/kg以上で重篤な毒性を示さなかった。

本発明化合物は、各種老人性痴呆症；特にアルツハイマー型老年痴呆、脳卒中（脳出血、脳梗塞）、脳動脈硬化症、頭部外傷などに伴う脳血管障害；脳炎後遺症、脳性麻痺などに伴う注意力低下、言語障害、意欲低下、情緒障害、記憶障害、幻覚－妄想状態、行動異常などの治療、予防、緩解、改善などに有効である。

更に、本発明化合物は強力かつ選択性の高い抗コリンエステラーゼ作用を有するので、これらの作用に基づく医薬としても有用である。

即ち、アルツハイマー型老年痴呆のほか、例えばハンチントン舞踏病、ピック病、晩発性異常症などにも有用である。

本発明化合物をこれらの医薬として使用する場合は、経口投与若しくは非経口投与により投与されるが、通常は静脈内、皮下、筋肉内など注射剤、坐薬若しくは舌下錠など非経口投与により投与される。投与量は、症状の程度；患者の年齢、性別、体重、感受性差；投与方法；投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、通常成人1日あたり約0.1～300mg、好ましくは約1～100mgであり、これを通常1日1～4回にわけて投与する。

* 本発明化合物を製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で注射剤、坐薬、舌下錠、錠剤、カプセル剤などの剤型とする。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により常法により凍結乾燥物とすることも可能である。

懸濁剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げるができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マグロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げるができる。

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等が、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げるができる。

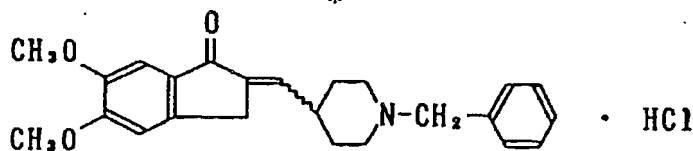
【実施例】

以下に実施例に伴って本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の技術的範囲がこれらの実施例の範囲に限定されるものでないことはいうまでもない。

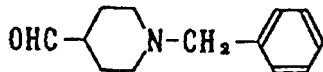
なお、下記の実施例において、NMRの値はすべてフリー一体での測定値を示す。

製造例1

1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデンル]メチルピペリジン・塩酸塩



(a) 1-ベンジル-4-ピペリジンカルバルデヒドの合成



メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライド26.0gを無水エーテル200mlに懸濁させ、1.6M n-ブチルリチウムヘキサノール溶液を室温にて滴下した。室温にて30分間攪拌した後、0℃に冷却し、1-ベンジル-4-ピペリドン14.35gの無水エーテル30ml溶液を加えた。室温にて3時間攪拌した後不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。これをエーテルに溶解し、1N塩酸にて抽出し

た。さらに水酸化ナトリウム水溶液にてpH12とした後、塩化メチレンにて抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、油状物質5.50g (収率33%)を得た。

これをメタノール40mlに溶解し、1N塩酸40mlを加えた。3時間加熱還流した後、減圧濃縮し、残渣を水に溶解後水酸化ナトリウム水溶液にてpH12とし、塩化メチレンにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、標題化合物2.77g (収率54%)を油状物質として得た。

・分子式: C₁₅ H₁₇ NO

15

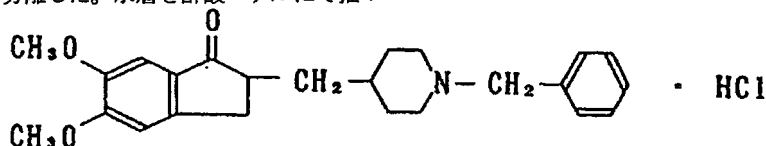
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.40~2.40 (7H, m) 、 2.78 (2H, dt) 、 3.45 (2H, s) 、 7.20 (5H, s) 、 9.51 (1H, d)

(b) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イルデニル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

この反応はアルゴン雰囲気で行った。

無水THF 10ml中にジイソプロピルアミン2.05mlを加え、さらに0℃にて1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液9.12mlを加えた。0℃にて10分攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノン2.55gの無水THF30ml溶液とヘキサメチルホスホルアミド2.31mlを加えた。-78℃にて15分攪拌した後、(a)で得た1-ベンジル-4-ピペリジカルバルデヒド2.70gの無水THF 30ml溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて2時間攪拌した後、1%塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽*



1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イルデニル]メチルピペリジン0.40gをTHF 16mlに溶解し、10%パラジウム-炭素0.04gを加えた。室温常圧にて6時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラム(塩化メチレン:メタノール=50:1)にて精製し、溶出液を減圧濃縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結*

16

*出し、さらに合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム(塩化メチレン:メタノール=500:1~100:1)にて精製した。溶出液を減圧濃縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これを塩化メチレン-IPEから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物3.40g(収率62%)を得た。

・融点(℃);237~238(分解)

・元素分析値; $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として

	C	H	N
理論値(%)	69.64	6.82	3.38
実測値(%)	69.51	6.78	3.30

実施例1

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

※晶を得た。これをエタノール-IPEから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.36g(収率82%)を得た。

・融点(℃);211~212(分解)

・元素分析値; $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として

	C	H	N
理論値(%)	69.30	7.27	3.37
実測値(%)	69.33	7.15	3.22

フロントページの続き

(72)発明者 飯村 洋一
茨城県つくば市天久保2-23-5 メゾン学園103
(72)発明者 佐々木 淳
茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ紫山寮
(72)発明者 山西 嘉晴
茨城県竜ヶ崎市の松葉3-2-4
(72)発明者 小倉 博雄
茨城県土浦市永国1115-6

(72)発明者 荒木 伸
茨城県つくば市竹園2-11-6 柏マンション401号
(72)発明者 小笹 貴史
茨城県つくば市吾妻4-14-5 ヴィラ・エスポワール206号
(72)発明者 窪田 篤彦
茨城県つくば市並木4-15-1 ニューライフ並木406
(72)発明者 小笹 美智子
茨城県つくば市吾妻4-14-5 ヴィラ・エスポワール206号
(72)発明者 山津 清實
神奈川県鎌倉市今泉台7-23-7